



TITLE:

17 α -hydroxy-19-norprogesterone
caproate使用前後の血中
testosteroneの変動について

AUTHOR(S):

長田, 尚夫; 穂坂, 正彦; 武田, 尚

CITATION:

長田, 尚夫 ...[et al]. 17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate使用前後の血中
testosteroneの変動について. 泌尿器科紀要 1974, 20(11): 745-747

ISSUE DATE:

1974-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121742>

RIGHT:

17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate 使用前後の 血中 testosterone の変動について

東横病院泌尿器科

長 田 尚 夫
穂 坂 正 彦

PLASMA TESTOSTERONE LEVELS BEFORE AND AFTER SH-582

Takao OSADA and Masahiko HOSAKA

From the Urological Service, St. Marianna Association Toyoko Hospital

In 2 patients with benign prostatic hyperplasia, plasma testosterone levels decreased 4 weeks after administration of 300 mg/week, i.m., of 17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582).

No significant changes in total urinary 17-KS and 17-OHCS were noted.

結 言

Flocks は60歳以上の男子の約65%に前立腺腺腫が存在すると指摘している。しかし、このような高年齢者の中には、外科的治療が困難な場合が少なくない。したがって有効な保存的治療法の確立が望まれている。

従来の保存的治療には、estrogenおよびandrogenが用いられてきた。しかしestrogenはしばしば有効であるが、gynecomastia、性欲の減退等を含む副作用がある。また高年齢者の前立腺のfibromuscular stromaを刺激し増殖させるといわれている。したがってestrogenは前立腺肥大症の治療剤としては批判的である。一方androgenは組織学的には効果はないが、排尿筋を強め、血行を改善することから有効であると考えられた時代もあったが、前立腺癌が潜在している場合には危険な結果となるため現在ほとんど使用されていない。

このような観点から non estrogenic, non androgenic agents である progestational agents が最近注目され、前立腺組織を萎縮させ、しかも副作用が少なく、治療効果があつたという例が報告されている。

症例および投与方法

われわれは、前立腺肥大症の患者2名に17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate を投与し、血中 testosterone および 17-KS, 17-OHCS の変動を

検討した。

投与方法は、1回100mgを1週3回筋注し、測定期間は1カ月に限定した。

測定方法

血中 testosterone 値は competitive protein binding radioassay により測定した。

被検者血清を0.7mlとり、testosterone 1.2 3 H (42.3 c/mM) を70,950 dpm 添加し、20% NaOHを加えてアルカリ化し、CH₂Cl₂ 3倍量で3回洗浄した後、蒸発乾固した。この乾固物質より testosterone の分離には Bush A system の paper chromatography を用い5時間展開し、MtOHにて抽出し、その1/5量で回収率を測定、残りの4/5量を乾固し、protein binding assay をおこなった。TBG solution は妊娠末期の血清を0.05 M borate buffer (pH 7.8) で50倍に希釈したものを0.5ml添加し、室温にて30分間 incubation した後に50% (NH₄)₂SO₄ 0.5ml 加え、3,000回転10分間遠沈し、上清0.3mlとり、ジオキサシンシンチレーター 12ml 加えて一昼夜冷却放置した後に liquid scintillation counter で測定した。

われわれの調べ得た成人男子の平均値は 796 μ g/dl, standard error は46.3であった。

尿中 17-KS 値は Oskit (Cica) を用いて測定した42歳以上男子の平均値は 5.6 mg/day である。

Table 1. Serum testosterone levels before and after SH-582.

	Therapy weeks	m μ g/dl	Percentage of pre-treatment values
A	0	850	
	1	835	98.4
	2	469	55.1
	3	450	53.0
	4	420	49.4
B	0	750	
	1	724	96.5
	2	645	86.0
	3	623	83.1
	4	574	71.5

Table 2. Changes in 17-KS, 17-OHCS following SH-582.

	Therapy weeks	17-KS mg/day	17-OHCS mg/day
A	0	2.4	9.7
	1	4.4	5.4
	2	3.8	8.7
	3	2.8	10.3
	4	3.4	6.8
B	0	2.4	8.0
	1	3.5	5.3
	2	3.6	4.3
	3	3.4	6.8
	4	2.2	5.8

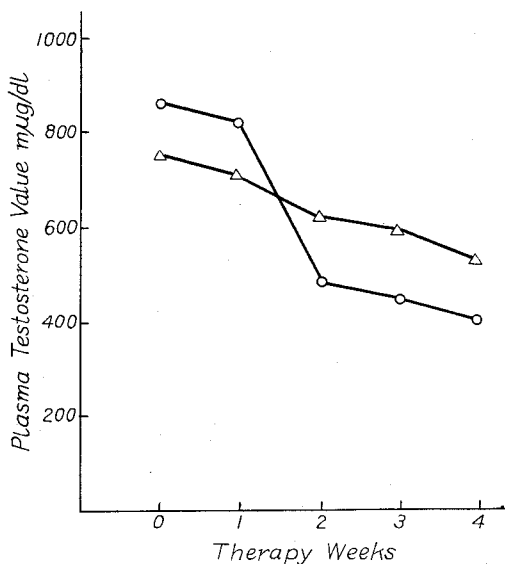


Fig. 1. Plasma testosterone levels following SH-582.

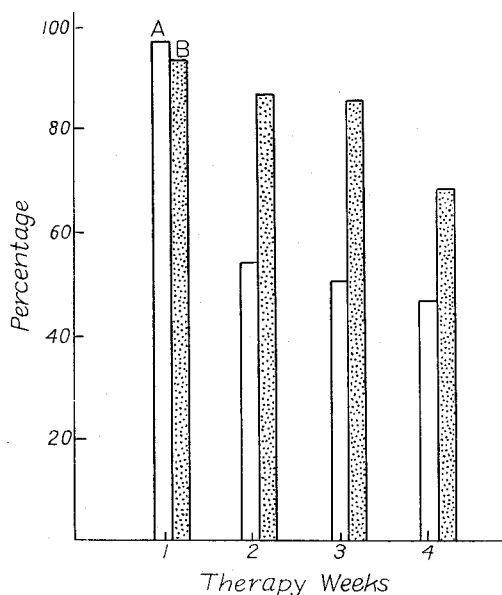


Fig. 2. Percentage of pre-treatment values (plasma testosterone).

尿中 17-OHCS 値は Okakit (Cica) にて測定し、正常男子平均値は 5.0 mg/day である。

結 果

1) 血中 testosterone 値

症例 A, B とともに経時的に testosterone 値は減少している。とくに症例 1 は第 2 週目より急激に下降し、第 4 週目、すなわち、SH-582 合計 1,200 mg 投与後には、無投与時の 49.4% におよんでいる。

2) 尿中 17-KS, 17-OHCS 値

尿中 17-KS 値は A, B とともに正常よりやや低めである。しかし無投与時に比較して特異的な変動はなく、下降する傾向はみられない。

尿中 17-OHCS 値は、全経過を通じて、全般的にやや高めであるが、有意な変動はみられなかった。

考 察

尿中 17-KS 値は androgen の指標と考えられているが、その由来は副腎皮質に多く、睾丸より分泌され代謝をうけて尿中に排泄される 17-KS は 1/3 にすぎない。さらに生体に最も強力な androgen である testosterone は 17-KS に属さない。したがって 17-KS は 17-OHCS とともに副腎皮質の分泌能を現わすものと考えたほうが適切である。

われわれの今日の結果は例数が少なく結論的なことは言及できないが、SH-582 合計 1,200 mg 投与の時点では副腎皮質ホルモンの分泌は抑制されていないと

推定される。

血中 testosterone 値は、Lipsett によれば副腎皮質由来の androgen が代謝をうけ、血中遊離の testosterone となり測定される値は $0.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ 以下であると述べている。したがって血中 testosterone 値の90%以上が睾丸より分泌されたものと考えられ、個体の androgen 活性の指標として、血中 testosterone 値は最も信頼でき、しかも睾丸機能をより直接反映するものと思われる。

われわれの結果では症例 A, B ともに血中 testosterone 値のみが特有に減少している。このことは SH-582 投与により睾丸の testosterone 分泌が何らかの経路で抑制されているものと考えられる。

Geller らは、前立腺肥大症および前立腺癌の患者に Delalutin および chlormadinone を投与し、double isotope derivative method で testosterone を測定している。その結果1カ月～4カ月の間に急激な下降を示したと報告している。この血中 testosterone の減少は同時に測定した LH の減少はみられなかったことから、これらの progestational agent が直接睾丸に作用し、睾丸の steroid 生合成を抑制したものであると解釈している。

また Scott, W. W. は cyproterone acetate を用いて血中 testosterone を測定し、その値は13例中1例を除いて減少していることを確かめた。そして、やはり gonadotropin を抑制することはないと述べている。

いずれにせよ、このような progestational agents

の antiandrogenic 作用は確認されているが、いかなる機序で前立腺組織を萎縮させるのかは現在なお不明である。

結 語

われわれは2例の前立腺肥大症の患者につき SH-582 投与前後の血中 testosterone の変動について述べたが、こんごさらに例数を重ね検討する予定である。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Scott, W. W. and Wade, J. C. : J. Urol., **101** : 81, 1969.
- 2) Lasnizki, J. : In biology of the prostate and related tissues. Nat. Cancer Inst. Monogr., **12** : 381, 1963.
- 3) Lasnizki, J. : Cancer Res., **14** : 632, 1954.
- 4) Geller, J., Fruchtman, B., Meyer, C. and Newman, H. : J. Clin. Endocr., **27** : 556, 1967.
- 5) Korenman, S. G., Kirschner, M. A. and Lipsett, M. B. : J. Clin. Endocr., **25** : 798, 1965.
- 6) Riondel, A., Tait, J. F., Gut, M., Tait, S. A. S., Toachim, E. and Little, B. : J. Clin. Endocr., **23** : 620, 1963.
- 7) Flocks, R. H. : Med. Tms (N. Y.), **92** : 519, 1964.